



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 15 JUIL. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martine PLANCHE', is written over a stylized, horizontal oval flourish.

Martine PLANCHE

**INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE**

SIEGE
 26 bis, rue de Saint Petersbourg
 75800 PARIS cedex 08
 Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
 Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Important ! Remplir impérativement la 2ème page.

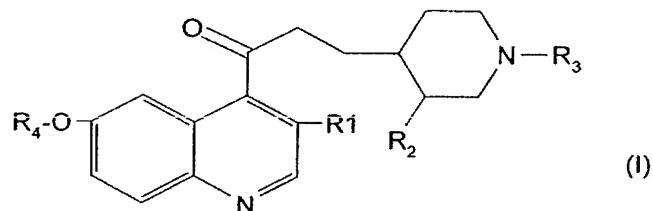
Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /190600

<p>REMISE DES PIÈGES DATE 11 SEPT 2002</p> <p>LIEU 75 INPI PARIS</p> <p>N° D'ENREGISTREMENT 0211212</p> <p>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI</p> <p>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 11 SEP. 2002</p> <p>Vos références pour ce dossier (facultatif) SI/FRAV2002/0024</p>		<p>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</p> <p>AVENTIS PHARMA S.A. Monsieur Pierrick ROUSSEAU Département des Brevets 102, route de Noisy 93235 ROMAINVILLE Cédex</p>
<p>Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie</p>		
<p>2 NATURE DE LA DEMANDE</p> <p>Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/></p> <p>Demande divisionnaire <input type="checkbox"/></p> <p><i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date _____ / _____ / _____ <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date _____ / _____ / _____</p> <p>Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> <input type="checkbox"/> N° _____ Date _____ / _____ / _____</p>		<p>Cochez l'une des 4 cases suivantes</p>
<p>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</p> <p>Dérivés de la quinolyl propyl pipéridine, leur procédé et intermédiaires de préparation et les compositions qui les contiennent.</p>		
<p>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</p>		<p>Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____</p> <p>Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____</p> <p>Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____</p> <p><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suit »</p>
<p>5 DEMANDEUR</p> <p>Nom ou dénomination sociale</p>		<p><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suit »</p> <p>AVENTIS PHARMA S.A.</p>
<p>Prénoms</p>		
<p>Forme juridique</p> <p>Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance</p>		
<p>N° SIREN</p> <p>3 . 0 . 4 . 4 . 6 . 3 . 2 . 8 . 4 </p>		
<p>Code APE-NAF</p> <p>1 </p>		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	92160 ANTONY
Pays		FRANCE
Nationalité		Française
N° de téléphone (facultatif)		01 49 91 53 12
N° de télécopie (facultatif)		01 49 91 46 10
Adresse électronique (facultatif)		

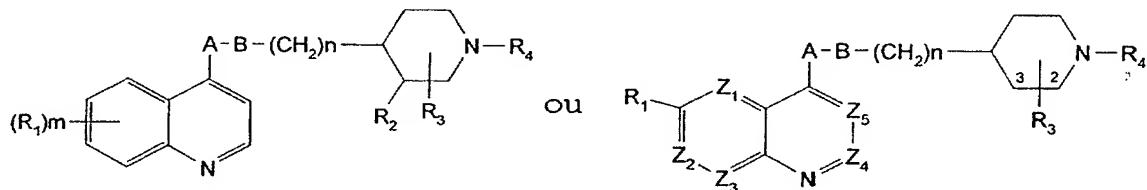
DERIVES DE LA QUINOLYL PROPYL PIPERIDINE, LEUR PROCEDE ET
INTERMEDIAIRES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES
CONTIENNENT

La présente invention concerne des dérivés de quinolyl 5 propyl pipéridine de formule générale (I) :



qui sont actifs comme antimicrobiens. L'invention concerne également procédé et intermédiaires de préparation et les compositions les contenant.

10 Dans les demandes de brevet WO 99/37635 et WO 00/43383 ont été décrits des dérivés de quinolyl propyl pipéridine antimicrobiens, de formule générale :



15 dans laquelle le radical R_1 est notamment alcoxy (C1-6), R_2 est hydrogène, R_3 est en position -2 ou -3 et représente alcoyle (C1-6) pouvant être éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi thiol, halogène, alcoylthio, trifluorométhyl, carboxy, alcoyloxycarbonyle, alcoylcarbonyle, alcényleloxycarbonyle, alcénylcarbonyle, hydroxy éventuellement substitué par alcoyle ..., R_4 est un 20 groupe $-CH_2-R_5$ pour lequel R_5 est sélectionné parmi alcoyle hydroxyalcoyle, alcényle, alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylalcoyle éventuellement substitué, phénylalcényle éventuellement substitué, hétéroarylalcoyle éventuellement substitué, hétéroaroyle éventuellement substitué ..., n est 0

trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano et amino, par un radical cycloalcoylthio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chaînons, pouvant lui-même porter un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène et

5 trifluorométhyle, ou par un radical hétéroarylthio de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, pouvant lui-même porter un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle,

10 trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano et amino ou R_3 représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui-même porter 1 à 4 substituants choisis dans le groupe constitué par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,

15 carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano et amino, ou substitué par un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons pouvant lui-même porter un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène et trifluorométhyle, ou substitué par un radical hétéroaryle de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes

20 choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre et pouvant lui-même porter un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano et amino, et

25 R_4 représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényl-CH₂- ou alcynyl-CH₂- dont les parties alcényle ou alcynyle contiennent 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle ou cycloalcoyl alcoyle dont la partie cycloalcoyle contient 3 à 8 atomes de carbone,

30 sous leurs formes isomères, énantiomères et diastéréoisomères, séparées ou en mélanges, ainsi que leurs sels, sont de puissants agents antibactériens.

Il est entendu que les radicaux et portions alcoyle sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent, sauf

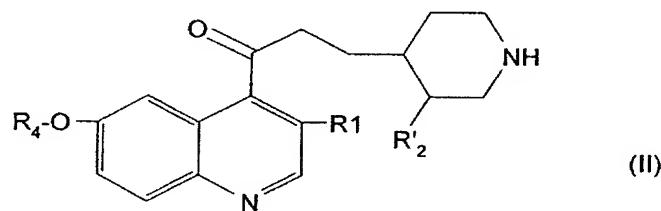
35 mention spéciale, 1 à 4 atomes de carbone, et que lorsque R_3

Acide 4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylique,

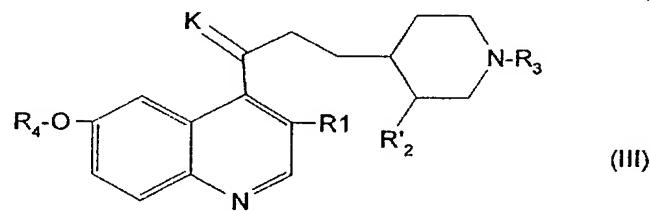
Acide 4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-5 trifluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique,

sous leurs différentes formes isomères, séparées ou en mélanges, ainsi que leurs sels.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus selon le procédé A par condensation de la chaîne R_3 sur le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II) :



dans laquelle la fonction cétone est, le cas échéant, intermédiairement protégée, R_1 et R_4 sont définis comme précédemment et $R'2$ représente un radical carboxy ou carboxyméthyle protégé, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (III) :



pour lequel R_1 , $R'2$, R_3 et R_4 sont définis comme ci-dessus et K représente un atome d'oxygène ou un groupement protecteur de cétone, puis transformation de $R'2$ en un radical carboxy ou carboxyméthyl, et/ou, le cas échéant, réduction du radical carboxy ainsi obtenu ou du radical carboxy protégé que peut représenter $R'2$ en un radical hydroxyméthyle et éventuellement transformation de celui-ci en un radical carboxyméthyle selon les méthodes habituelles, puis, le cas échéant, séparation

sans solvant ou dans un solvant tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) et en présence d'un sel de palladium comme par exemple le tétrakis triphénylphosphine palladium et d'iodure 5 cuivreux, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

Lorsqu'il s'agit de la substitution par un groupement cycloalkyle, la réaction s'effectue, après protection sous forme d'acétal cyclique ou non de la fonction cétone en 10 position alpha de la quinoléine, par action d'un organolithien comme le n-butyllithium ou le tert-butyllithium sur le dérivé propargylique obtenu précédemment, en milieu anhydre dans un éther comme par exemple le tétrahydrofurane à une température comprise entre -78 et 0°C, puis action d'une 15 cycloalcanone suivi de la désoxygénéation de l'alcool intermédiaire et enfin de la déprotection de la fonction cétone selon les méthodes classiques.

Il est entendu que, lorsque les radicaux alcoyle représentés par R_3 portent des substituants carboxy ou amino, 20 ces derniers sont préalablement protégés, puis libérés après la réaction. On opère selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2^{ème} éd.), A. Wiley - 25 Interscience Publication (1991), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

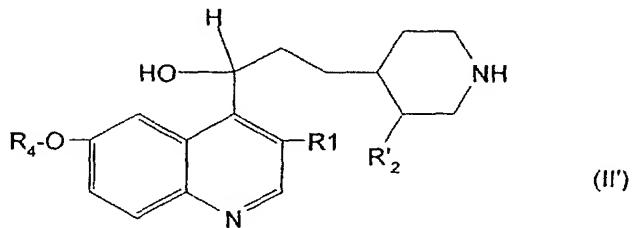
Le radical carboxy ou carboxyméthyle protégé représenté par R'_2 peut être choisi parmi les esters facilement hydrolysables. A titre d'exemple peuvent être cités les 30 esters méthyliques, benzyliques, tertiobutyliques., ou bien les esters d'allyle ou de phénylpropyle. Le cas échéant, la protection du radical carboxy s'effectue simultanément à la réaction. Dans ce cas le produit de formule générale (II) mis en oeuvre porte un radical R'_2 est un radical carboxy ou 35 carboxyméthyle.

exemple par hydrogénéation en présence d'un catalyseur à base de rhodium ou de ruthénium, par action de hydroborure de sodium en présence d'acide de Lewis ou d'hydrure d'aluminium et de lithium dans l'éther. De préférence, la fonction cétone 5 est dans ce cas également intermédiairement protégée.

La transformation du radical hydroxyméthyle en position 3 de la pipéridine en un radical carboxyméthyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action d'un agent d'halogénéation 10 comme par exemple le chlorure de thionyle ou le trichlorure de phosphore ou le tribromure de phosphore, ou d'un agent de tosylation, puis d'un cyanure alcalin, par exemple (cyanure de potassium ou cyanure de sodium, pour préparer le dérivé cyanométhyle correspondant, suivie de l'hydrolyse du nitrile.

15 L'halogénéation peut être effectuée dans un solvant chloré (dichlorométhane ou chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) 20 peuvent également être obtenus selon le procédé B, par condensation de la chaîne R₃ sur le dérivé de quinolyl propyl pipéridine (II') de formule générale :



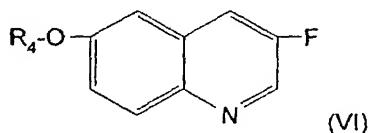
25 dans laquelle R₁ et R₄ sont définis comme précédemment et R'₂ représente un radical carboxy ou carboxyméthyle protégé, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (III') :

dans lequel Rz représente un radical protecteur d'amino, protection éventuelle du radical carboxy ainsi obtenu, puis, le cas échéant, après protection de la cétone, réduction du radical carboxy ou du radical carboxy protégé en un radical 5 hydroxyméthyle et transformation de celui-ci en un radical carboxyméthyle comme décrit plus haut, protection de ce dernier et libération de la cétone et de l'amine.

L'oxydation du dérivé de formule (V) est faite de préférence en deux étapes : on obtient tout d'abord le diol 10 par oxydation du groupement vinyl par l'osmate de potassium dihydraté et le N-oxyde de 4-méthyl morpholine dans un mélange de dichlorométhane et d'eau à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant, de préférence à 30°C, puis on oxyde le diol par le permanganate 15 de potassium et le métaperiodate de sodium dans un mélange d'acetonitrile et d'eau à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant, de préférence à 0°C. Les protections et déprotections du carboxy, de la cétone et de l'amine sont réalisées par les méthodes habituelles, 20 rappelées le cas échéant plus haut.

La réduction du carboxy ou du carboxy protégé ainsi que la transformation de l'hydroxyméthyle en carboxyméthyle sont également réalisées par les méthodes rappelées plus haut.

Selon l'invention, le dérivé de quinolyl propyl 25 pipéridine de formule générale (V) est obtenu par condensation du dérivé lithié en position 4 de la quinoléine (VI) :

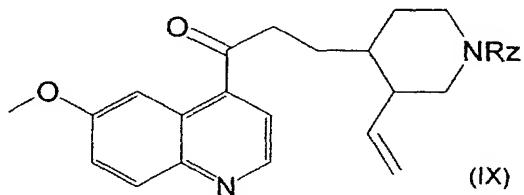


sur un dérivé de pipéridine de formule générale (VII) :

sulfonyle) sur l'oxime dans un solvant comme l'acétone aqueuse ou le dichlorométhane en présence d'une base telle que la soude ou la potasse aqueuse ou une amine comme la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine par exemple, à une 5 température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

Le clivage de l'amide produit par le réarrangement de Beckmann en acide peut être réalisé selon les méthodes 10 classiques de la littérature, comme l'hydrolyse basique par la soude ou la potasse, ou bien encore par exemple par traitement de l'amide par le dicarbonate de di-tert-butyle dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine et de 4-diméthylamino-pyridine suivi d'un traitement par l'hydroxyde 15 de lithium monohydraté et une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène en utilisant comme solvant le tétrahydrofurane par exemple.

L'oxime (VIII) peut être obtenue à partir du dérivé de 20 quinolyl propyl pipéridine de formule générale (IX) :

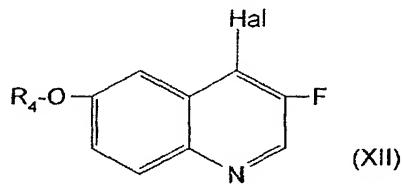


par réaction avec le chlorhydrate d'hydroxylamine dans la 25 pyridine ou bien dans un mélange d'eau et d'alcool comme le méthanol en présence d'une base comme l'acétate de sodium par exemple.

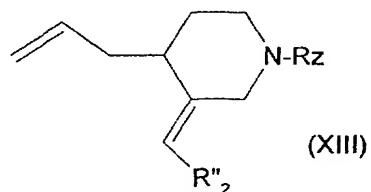
Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (IX) peut être préparé par application de la méthode 30 décrite dans la demande de brevet FR 2354771.

Lorsque R₁ est un fluor et R'₂ est un carboxyméthyle, le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II') peut être préparé par oxydation en milieu basique du

Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (XI) peut être préparé par condensation d'un dérivé de quinoléine de formule générale (XII) :



5 dans laquelle R_4 est définis comme précédemment et Hal représente un atome d'iode ou de brome, sur un dérivé de la pipéridine de formule générale (XIII) :



dans laquelle R''_2 et Rz sont définis comme ci-dessus.

10 La réaction s'effectue par action successive d'un organoborane (9-borabicyclo[3.3.1]nonane par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple) à une température comprise entre -20 et 20°C, puis de l'addition du dérivé de quinoléine de formule générale 15 (VII), par analogie avec les méthodes décrites par Suzuki et al., *Pure and Appl. Chem.*, 57, 1749 (1985). La réaction s'effectue généralement en présence d'un sel de palladium (chlorure de palladium diphénylphosphinoferroccène par exemple) et d'une base comme le phosphate de potassium à une 20 température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

Le dérivé de la pipéridine de formule générale (XIII) peut être préparé par réaction de Wittig, par condensation d'un ylure de phosphore sur un dérivé de pipéridine de 25 formule générale (XIV) :

La transformation du dérivé hydroxyéthyle en un dérivé p.toluènesulfonyloxyéthyle s'effectue notamment selon la méthode décrite par L.F. Fieser et M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, vol 1, 1179 (1967), à partir du chlorure 5 de p-toluènesulfonyle en présence d'une base comme une amine tertiaire, par exemple la triéthylamine, ou aromatique, par exemple la pyridine, dans un solvant halogéné, dichlorométhane par exemple, ou sans solvant, à une température comprise entre 0 et 50°C.

10 La transformation du dérivé p-toluènesulfonyloxyéthyle en dérivé vinylique s'effectue par réaction d'élimination, notamment selon la méthode décrite par A. Sharma et coll., *Org. Prep Proced. Int.*, 25(3), 330-333 (1993), en présence d'une base, par exemple le t-butylate de potassium, dans un 15 solvant, le diméthylsulfoxyde par exemple, à une température comprise entre 20 et 100°C.

La transformation du dérivé vinylique en un dérivé carboxy s'effectue par les méthodes d'oxydation décrites dans la littérature, notamment par le méta periodate de sodium en 20 présence d'hydrate de trichlorure de ruthénium, dans un mélange de solvants comme par exemple le mélange eau/acétonitrile, à une température comprise entre 20 et 60°C.

Il est entendu que les dérivés de formule générale (I), 25 mais aussi les intermédiaires de formules (II) et (II'), (III) et (III'), (V), (VIII), (IX), (X) ainsi que leurs intermédiaires de préparation présentent une isométrie «cis/trans» au niveau des substituants en position 3 et 4 de la pipéridine. Les dérivés de configuration «trans» peuvent 30 être obtenus à partir des dérivés de configuration «cis» selon ou par analogie avec la méthode décrite dans la demande internationale WO 99/37635, ou à partir d'intermédiaires existant sous forme de mélanges, après séparation selon les méthodes connues.

l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, 5 décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, 10 diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl- α -phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphenylènediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, 15 dibenzylamine).

Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention sont des agents antibactériens particulièrement intéressants.

In vitro, sur germes gram, positifs les dérivés de 20 quinolyl propyl pipéridine selon l'invention se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,03 et 4 μ g/ml sur *Staphylococcus aureus* AS5155 résistante à la méticilline, également à des concentrations comprises entre 0,06 et 8 μ g/ml sur *Streptococcus pneumoniae* 6254-01 et à des 25 concentrations comprises entre 0,06 et 64 μ g/ml sur *Enterococcus faecium* H983401 et, sur germes gram négatifs, ils se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,12 et 32 μ g/ml sur *Moraxella catharrhalis* IPA152 ; in vivo, ils se sont montrés actifs sur les infections 30 expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* IP8203 à des doses comprises entre 12 et 150 mg/kg par voie sous cutanée (DC₅₀) et pour certains d'entre eux à des doses comprises entre 26 et 150 mg/kg par voie orale.

Enfin, les produits selon l'invention sont 35 particulièrement intéressants du fait de leur faible

gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des 5 substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement 10 acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

15 Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques 20 injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par 25 exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

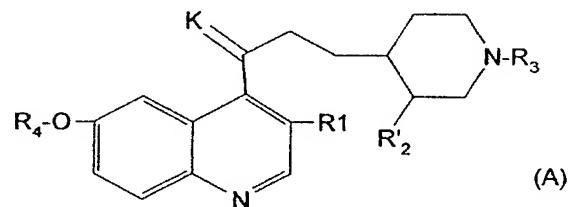
30 Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre 35 le principe actif, des excipients tels que le beurre de

L'invention a enfin pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits intermédiaires nécessaires à la préparation des produits de formule (I) :

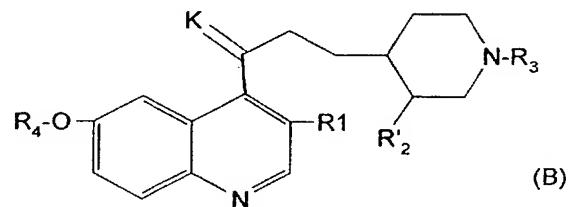
5 - les produits de formule (II) telle que définie plus haut, dans laquelle R₁ est un atome de fluor et la cétone est libre ou protégée ;

- les produits de formule (A) :



10 dans laquelle R₁, R_{2'}, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment et K représente un groupement protecteur de cétone ;

- les produits de formule (B) :



15 dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment et K représente un groupement protecteur de cétone, correspondant à des produits obtenus à l'issue de différents traitements effectués sur les produits de formule (III) ;

20 - les produits de formule (V) telle que définie plus haut ;

- Les produits de formule (C) :

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-phénylthioéthyl)pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 30

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-43-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 30

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

4,5 cm³ d'acide chlorhydrique 5N est chauffée à une température voisine de 80°C pendant 5 heures. Après arrêt du chauffage puis retour à température ambiante, on ajoute successivement 10 cm³ de CH₂Cl₂ et 5 cm³ d'eau. On ajoute alors 5 une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N puis 1N afin d'ajuster le pH de la phase aqueuse à une valeur voisine de 8. La phase organique est décantée puis la phase aqueuse est extraite avec 2 fois 15 cm³ de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, 10 filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,073 g d'une huile orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (92 / 4 / 4 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,03 g 15 d'acide (3R,4R)-1-(2-cyclohexylsulfanyl-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 1,25 20 (mt : 5H) ; de 1,50 à 1,98 (mt : 10H) ; 2,28 (mt : 1H) ; 2,42 (d, J = 12 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,80 (mt : 6H) ; 2,88 (mt : 1H) ; 3,06 (t large: 1H) ; 3,15 (mt : 2H) ; 3,92 (s : 3H) ; 7,10 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,50 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 8,05 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,90 (s : 1H).

25

Spectre de MS (IC) m/z 503 (M+H) +

Le (3R,4R)-1-(2-cyclohexylsulfanyl-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

30 A 1,5 g (4 mmol) de (3R,4R)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle en solution dans 20 cm³ d'acétonitrile et 0,8 cm³ de diméthylformamide, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 1,66 g de carbonate de 35 potassium, 0,665 g d'iodure de potassium puis une solution de 0,738 g de 2-chloroéthyl cyclohexyl sulfure dans 10 cm³ d'acétonitrile. Après 16 heures d'agitation à reflux et

réduite (2,7 kPa) pour donner 2,33 g de (3R,4R)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile orange.

Spectre de MS (IE) m/z 374, (M+.)

5 Le (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 3,33 g (7,23 mmol) d'acide (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-

10 pipéridine-3-carboxylique en solution dans 150 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 1,58 cm³ d'une solution de chlorure de thionyle. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est coulé sur une

15 solution de 10,55 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine dans 150 cm³ de méthanol. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris avec 150 cm³ de CH₂Cl₂, lavé par 3 fois 50 cm³ d'eau puis 50 cm³

20 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 4 g de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-

25 carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile orange.

Spectre de MS (IC) m/z 475, (M+H)+

L'acide (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

30 A 3,7 g (7,76 mmol) de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-3-(1RS,2-dihydroxy-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine en solution dans 200 cm³ d'acetonitrile et 5 cm³ d'eau, on ajoute successivement à une température voisine de 0°C, sous atmosphère d'argon, 0,147 g

solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,1 g d'une huile orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (98 / 2 / 2 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,9 g de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-3-(1RS,2-dihydroxy-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-pipéridine, sous forme d'une huile jaune.

Spectre de MS (IC) m/z 477, (M+H) +

Le (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine peut être préparé de la manière suivante :

A 3,57 cm³ (25,4 mmol) de diisopropylamine en solution dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de -78°C, sous atmosphère d'argon, 15,9 cm³ d'une solution de nBuli 1,6M/hexane. Après retour à une température voisine de 0°C pendant une période de 10 minutes, le milieu réactionnel est refroidi de nouveau à une température voisine de -78°C. On ajoute alors, sous atmosphère d'argon, une solution de 2,97 g (16,8 mmol) de 3-fluoro-6-méthoxy-quinoléine dans 40 cm³ de tétrahydrofurane. Après 4 heures d'agitation à une température voisine de -78°C puis retour à une température voisine de -40°C, on ajoute sous atmosphère d'argon, une solution de 6 g de (17,6 mmol) de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-(2-méthoxycarbonyl-éthyl)-3-vinyl-pipéridine dans 40 cm³ de tétrahydrofurane. Après 10 minutes d'agitation à une température voisine de -40°C puis retour en 10 minutes à une température voisine de -10°C, on ajoute successivement 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée avec du chlorure d'ammonium, 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 30 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, lavée successivement par 2 fois 40 cm³ d'eau et 40 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression

aqueuse est filtrée et le résidu est lavé par 3 fois 30 cm³ d'eau. Les filtrats sont réunis, acidifiés à un pH voisin de 3,5 par addition d'acide acétique puis extrait par 3 fois 40 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, 5 séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,9 g de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-(2-carboxy-éthyl)-3-vinyl-pipéridine, sous forme d'une huile incolore.

Spectre de MS (IC) m/z 284, (M+H)⁺ m/z 301, (M+NH4)⁺

10 Le (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-{3-[tert-butyl-15 oxy carbonyl-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-amino]-3-oxo-propyl}-3-vinyl-pipéridine peut être préparé de la manière suivante :

A 5,8 g (13,21 mmol) de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(6-méthoxy-quinolin-4-ylamino)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine en solution dans 150 cm³ de dichlorométhane, on ajoute successivement à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 1,85 cm³ de triéthylamine, 11,5 g de dicarbonate de di-tert-butyle et 1,61 g de 4-20 (diméthylamino)pyridine. Après 16 heures d'agitation, le milieu réactionnel est lavé successivement par 2 fois 200 cm³ d'eau puis 2 fois 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous 25 pression réduite (2,7 kPa) pour donner 8,2 g de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-{3-[tert-butyloxycarbonyl-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-amino]-3-oxo-propyl}-3-vinyl-pipéridine, sous forme d'une huile orange.

Spectre de MS (IC) m/z 540, (M+H)⁺

30 Le (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(6-méthoxy-quinolin-4-ylamino)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine peut être préparé de la manière suivante :

A 2,5 g (5,69 mmol) de (3R,4R)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-[(E,Z)-hydroxyimino]-3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-3-

Le (3R,4R)-1-*tert*-butyloxycarbonyl-4-[3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine peut être préparé de la manière suivante :

A 5 g (13,85 mmol) de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine en solution dans 100 cm³ de dichlorométhane, on ajoute successivement à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 4,28 cm³ de triéthylamine puis une solution de 3,43 g de dicarbonate de di-*tert*-butyle dans 50 cm³ de dichlorométhane. Après 16 heures d'agitation, le milieu réactionnel est lavé par 3 fois 150 cm³ d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 6,4 g de (3R,4R)-1-*tert*-butyloxycarbonyl-4-[3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine, sous forme d'une huile orange.

Spectre de MS (IC) m/z 425, (M+H) +

La (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-oxo-propyl]-3-vinyl-pipéridine peut être préparé par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2354771.

20

Exemple 2

Acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylique

Un mélange de 0,1 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 2 cm³ d'acide chlorhydrique 5N, est porté à une température voisine de 80°C sous agitation et atmosphère inerte pendant 5 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le milieu réactionnel est neutralisé par 1,8 cm³ de soude 5N jusqu'au PH 6 et ensuite extrait par 20 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est

pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris par 50 cm³ d'eau distillée et 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 3 fois 30 cm³ d'eau distillée et 2 fois 50 cm³ d'une 5 solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée selon les conditions décrites précédemment. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un 10 mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0.4 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]- 1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]- 15 pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur orange.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 1,56 20 (mt : 1H) ; de 1,65 à 2,00 (mt : 4H) ; 2,24 (mt : 1H) ; 2,40 (d large, J = 12 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,70 (mt : 3H) ; 2,72 (mt : 1H) ; 2,85 (mt : 1H) ; 3,04 (mt : 2H) ; 3,12 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (s : 3H) ; 3,90 (s : 3H) ; de 7,00 à 7,10 (mt : 1H) ; 7,09 (d, J = 3 Hz : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 25 2H) ; 7,48 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 8,05 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,89 (s : 1H).

Exemple 3

30 **Acide (3RS,4RS)- 4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]- 1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-acétique**

35 Un mélange de 0,3 g de (3RS,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-acétique dans 1,34 cm³ d'une

de 15 minutes, on ajoute goutte à goutte 8,4 cm³ de triéthylamine dans 10 cm³ de dichlorométhane en 15 minutes et le milieu réactionnel est agité pendant 45 minutes au voisinage de -70°C puis 20 heures au voisinage de 20°C. On 5 coule sur la masse réactionnelle 50 cm³ d'eau distillée, la phase organique est décantée, lavée par 50 cm³ d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium saturée, par 2 fois 30 cm³ d'eau distillée et 30 cm³ d'une solution aqueuse de chlorure de sodium saturée. L'extrait organique est séché sur 10 du sulfate de magnésium, filtré et évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un 15 mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 1,37 g de (3RS,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)- 20 propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle.

Spectre infra-rouge : (CCl₄) 2930; 1737; 1701; 1621; 1506; 1484; 1468; 1232; 1189; 1166; 1028; 905 et 834 cm⁻¹

25 (3RS,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]- 1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]- pipéridine-3-acétate de méthyle

30 Un mélange de 6,5 g de dichlorhydrate du (3RS,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]- pipéridine-3-acétate de méthyle, 3,9 g de 2-(2-bromo-éthylsulfanyl)-1,4-difluoro-benzène dissout dans 10 cm³ de diméthylformamide, 2,32 g d'iodure de potassium, 5,8 g de 35 carbonate de potassium et 3,93 cm³ de triéthylamine dans 200 cm³ d'acetonitrile est chauffé sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 22 heures à une température voisine de 70°C . Après refroidissement à une température voisine de

méthanol est refroidie à une température voisine de -25°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. A cette solution est ajoutée en 5 minutes 0,43 cm³ de chlorure de thionyle. Le mélange est ramené à une température voisine de 20°C, tandis que l'agitation est poursuivie pendant encore 1 heure 30 minutes. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C puis on ajoute 30 cm³ de méthanol. On renouvelle cette série d'opérations 3 fois. On obtient 920 mg de dichlorhydrate de (3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une mousse jaune.

Spectre infra rouge (KBr) : 3249; 1949; 2503; 2020; 1731; 1622; 1604; 1555; 1497; 1457; 1420; 1308; 1242; 1200; 1175; 1080; 1014; 872; 832 et 795 cm⁻¹

Acide (3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxy-carbonyl)-pipéridine-3-acétique.

Une solution de 1,16g de (3RS,4RS) et (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-3-propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-acétate de méthyle, 100 cm³ de diméthylsulfoxyde anhydre et 25 cm³ de tert-butanol anhydre est agitée sous atmosphère inerte exempte d'eau à 20°C. On purge cette solution incolore avec de l'oxygène pur jusqu'à saturation du mélange réactionnel. On ajoute alors une solution contenant 685 mg de tert-butoxyde de potassium dans 8 cm³ de tert-butanol anhydre. L'oxygène est de nouveau introduit par barbotage pendant encore 3 heures et 30 minutes sous forte agitation. La solution jaune obtenue est purgée à l'azote puis refroidie à 0°C. On ajoute ensuite 0,5 cm³ d'acide acétique pur dans 20 cm³ d'eau puis 200 cm³ d'éther. La phase organique est décantée, lavée par 7 fois 20 cm³ d'eau et par 3 fois 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une gomme que l'on reprend dans 20 cm³ d'éther. On concentre de nouveau dans les mêmes

Spectre infra rouge (CCl₄) 3006; 1740; 1695; 1622; 1507; 1468; 1428; 1366; 1231; 1166; 1034; 909 et 832 cm⁻¹

(3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle.

Dans un autoclave, on introduit 2,65 g de (4RS)-1-benzyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-pipéridine-3-ylidène acétate de méthyle, isomère Z, 45 cm³ d'éthanol absolu et 265 mg de palladium sur charbon à 10 %. Le mélange réactionnel est agité sous 5 bars d'hydrogène à 22°C pendant 24 heures, puis, filtré sur supercel, rincé avec 5 fois 20 cm³ d'éthanol absolu. Les filtrats réunis sont concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,85 g de (3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile incolore.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm).

de 1,10 à 1,80 (mt : 7H) ; de 1,90 à 2,30 (mt : 2H) ; de 2,35 à 2,60 (mt : 3H) ; de 2,65 à 2,95 (mt : 2H) ; 3,06 (mt : 2H) ; 3,55 et 3,56 (2s : 3H en totalité) ; 3,95 et 3,96 (2s : 3H en totalité) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (s large : 1H).
(4RS)-1-benzyloxycarbonyl-4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-pipéridine-3-ylidène acétate de méthyle, isomère Z.

Une solution de 5,8 g de (4RS)-4-allyl-1-benzyloxycarbonyl pipéridin-3-ylidène acétate de méthyle (isomère Z) dans 15 cm³ de tétrahydrofurane est ajoutée lentement, à une température voisine de 0°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, à 45 cm³ d'une solution 0,5 M de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane dans le tétrahydrofurane. Le mélange est ensuite ramené à une température voisine de 20°C, tandis que l'agitation est poursuivie pendant encore 4 heures. 5,5 g de 4-iodo-3-fluoro-6-méthoxy quinoléine en solution dans 100cm³ de

(80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 13 à 15 sont réunies, puis concentrées comme ci-dessus. On obtient 5,8 g de (4RS)-4-allyl-1-benzyloxy-carbonyl pipéridin-3-ylidène acétate de méthyle (isomère Z), 5 sous forme d'une huile incolore.

Spectre infra rouge (CCl₄) : 3068; 3034; 2949; 2853; 1722; 1705; 1655; 1643; 1434; 1260; 1200; 1174; 1144; 993; 918 et 696 cm⁻¹

La (4RS)-4-allyl-1-benzyloxycarbonyl-piperidin-3-one peut 10 être préparée selon Takeuchi Y et coll. décrit dans Synthesis 1999, 10, 1814.

Exemple 4

15

Acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylique

20 Un mélange de 0,43 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 5 cm³ d'acide chlorhydrique 5N, est porté à une température voisine de 80°C sous agitation et atmosphère inerte pendant 5 heures. Après refroidissement aux 25 environs de 20°C, le milieu réactionnel est neutralisé par 4,7 cm³ de soude 5N jusqu'au PH 6 et ensuite extrait par 30 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est 30 purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (28%) (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon 35 les conditions décrites précédemment. On obtient 0,4 g d'acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-

fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,43 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénysulfanyl)-5 éthyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur brune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,56 (mt : 1H) ; dc 1,60 à 1,95 (mt : 4H) ; 2,21 (mt : 1H) ; 2,36 10 (d large, $J = 12$ Hz : 1H) ; de 2,40 à 2,60 (mt : 3H) ; de 2,70 à 2,85 (mt : 2H) ; 2,91 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; de 3,00 à 3,30 (mt : 2H) ; 3,57 (s : 3H) ; 3,89 (s : 3H) ; 7,05 (dd, $J = 6$ et 3,5 Hz : 1H) ; 7,18 (dd, $J = 3,5$ et 1 Hz : 1H) ; 7,49 15 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,61 (dd, $J = 6$ et 1 Hz : 1H) ; 7,73 (d, $J = 3$ Hz : 1H) ; 7,92 (d, $J = 5$ Hz : 1H) ; 8,03 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,90 (d, $J = 5$ Hz : 1H).

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être obtenu par 20 application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 99 11679.

Exemple 5

Acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

Une solution de 1 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 10 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5N est agitée pendant 30 4 heures à une température voisine de 80°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on ajoute 10 cm³ d'eau, puis 10 cm³ de chloroforme, puis 1,9 g d'hydrogénocarbonate de sodium en poudre. Le mélange est extrait par 3 fois 10 cm³ de chloroforme. Les phases 35 organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une

d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 5 fois 150 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de sodium, filtrées, concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié

5 par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45μ ; diamètre 7 cm ; 600 g), en éluant par de l'acétate d'éthyle pur et en recueillant d'abord une fraction de 2,5 l, puis des fractions de 250 cm³. Les fractions 2 à 29 sont réunies puis

10 concentrées comme ci-dessus. On obtient 18,4 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényle)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile jaune.

15 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : de 1,55 à 1,95 (mt : 5H) ; 2,39 (mt : 1H) ; 2,58 (d large, J = 10 Hz : 1H) ; 2,68 (mt : 1H) ; 2,82 (mt : 1H) ; 2,91 (mt : 1H) ; 3,09 (mt : 1H) ; 3,23 (mt : 1H) ; 3,58 (s : 3H) ; 3,61 (s : 2H) ; 3,88 (s : 3H) ; 7,31 (mt : 1H) ; 7,49 (dd, J = 9 Hz et 2,5 Hz : 1H) ; de 7,55 à 7,65 (mt : 1H) ; 7,73 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,92 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 8,02 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,89 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons, pouvant lui-même porter 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène et trifluorométhyle, ou substitué par un radical hétéroaryle de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes 5 choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre et pouvant lui-même porter un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano et amino, et

10 R₄ représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényl-CH₂- ou alcynyl-CH₂- dont les parties alcényle ou alcynyle contiennent 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle ou cycloalcoyl alcoyle dont la partie cycloalcoyle contient 3 à 8 atomes de carbone,

15 sous ses différentes forme isomères, énantiomères et diastéréoisomères, séparées ou en mélanges, ainsi que ses sels.

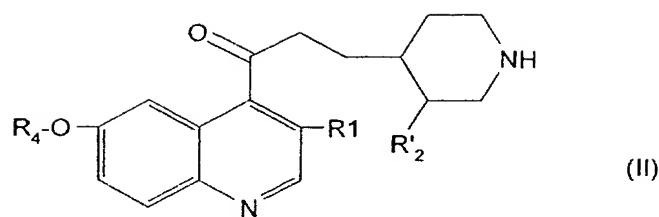
20 2) Un dérivé de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle R₄ représente un radical alcoyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone.

25 3) Un dérivé de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2, dans laquelle R₂ représente un radical carboxy.

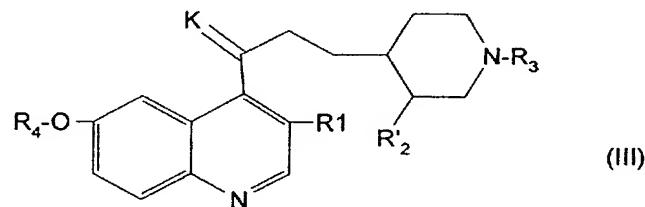
30 4) Un dérivé de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle R₃ représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, substitué par un radical phénylthio, cycloalcoylthio ou hétéroarylthio éventuellement substitué, tel que défini à la revendication 1.

35 5) Un dérivé de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle R₃ représente un radical éthyle substitué par un radical

59



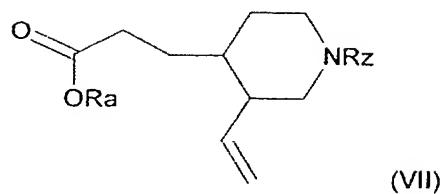
dans laquelle la fonction cétone est, le cas échéant,
 intermédiairement protégée, R_1 et R_4 sont définis comme dans
 la revendication 1 et R'_2 représente un radical carboxy ou
 5 carboxyméthyle protégé, pour obtenir un dérivé de quinolyl
 propyl pipéridine de formule générale (III) :



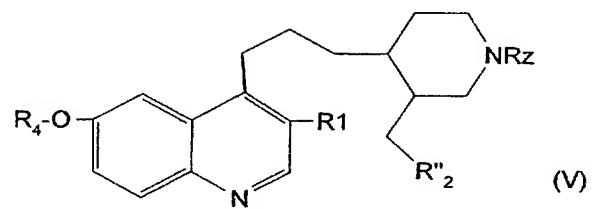
pour lequel R_1 , R'_2 , R_3 et R_4 sont définis comme ci-dessus et K
 représente un atome d'oxygène ou un groupement protecteur de
 10 cétone, puis transforme R'_2 en un radical carboxy ou
 carboxyméthyl, et/ou, le cas échéant, réduit le radical
 carboxy ainsi obtenu ou le radical carboxy protégé que peut
 représenter R'_2 en un radical hydroxyméthyle et éventuellement
 transformation de celui-ci en un radical carboxyméthyle selon
 15 les méthodes habituelles,

puis, le cas échéant, sépare les isomères, élimine le radical
 protecteur d'acide, élimine le radical protecteur de la
 cétone, et/ou transforme le produit obtenu en un sel.

8) Un procédé de préparation de dérivé de quinolyl
 20 propyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce
 que l'on condense la chaîne R_3 définie dans la revendication
 1, sur le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule
 générale (II') :



dans lequel Rz est un groupement protecteur d'amine et Ra est un groupement alkyle, pour obtenir un dérivé de quinolyl 5 propyl pipéridine de formule générale (V) :



dans lequel Rz est défini comme précédemment, que l'on soumet à une réaction d'oxydation pour obtenir le dérivé carboxy correspondant, le cas échéant, protège le carboxy et la 10 cétone, le cas échéant, réduit le carboxy libre ou protégé en hydroxyméthyle puis transforme celui-ci en carboxyméthyle, protège ce dernier et libère la cétone et l'amine.

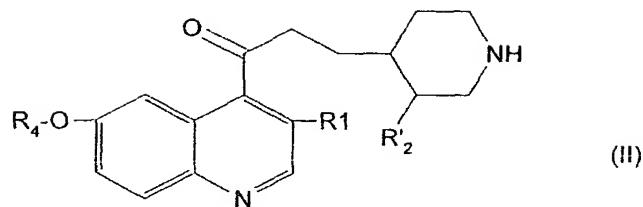
10) A titre de médicaments, les dérivés de quinolyl 15 propylpipéridine tels que définis à la revendication 1, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

11) A titre de médicaments, les dérivés de quinolyl propylpipéridine tels que définis à l'une quelconque des 20 revendications 2 à 6, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

12) Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un médicament selon l'une des 25 revendications 10 et 11.

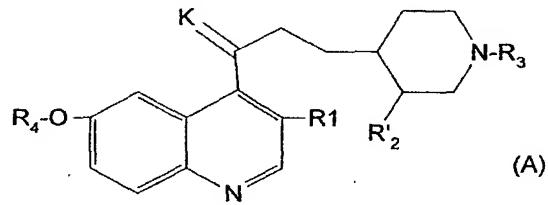
13) Un dérivé de quinolyl pipéridine, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (II) :

62



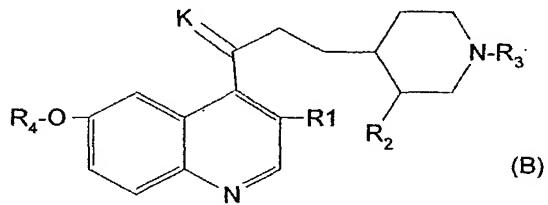
dans laquelle R4 est défini comme à la revendication 1, R1 représente un atome de fluor et R'2 est tel que défini à la revendication 7, ou à la formule correspondante dans laquelle
5 la cétone est protégée.

14) Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (A) :



dans laquelle R1, R3 et R4 sont tels que définis à la
10 revendication 1, R'2 est tel que défini à la revendication 7 et K représente un groupement protecteur de cétone.

15) Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (B) :



15 dans laquelle R1, R2, R3 et R4 sont tels que définis à la revendication 1 et K représente un groupement protecteur de cétone.

16) Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (C) :



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



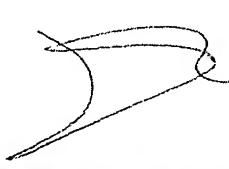
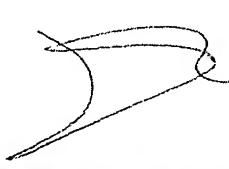
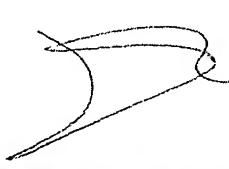
N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1 / 3 ..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)	SI/FRAV2002/0024																																																			
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	02/11212																																																			
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)																																																				
Dérivés de la quinolyl propyl pipéridine, leur procédé et intermédiaires de préparation et les compositions qui les contiennent.																																																				
LE(S) DEMANDEUR(S) :																																																				
AVENTIS PHARMA S.A. 20, avenue Raymond Aron 92160 ANTONY																																																				
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» Si l y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).																																																				
<table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">BACQUE</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Eric</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>123, allée de la Clairière</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>91190 GIF SUR YVETTE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td>AVENTIS PHARMA S.A.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td>BIGOT</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Antony</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>8, rue Jean Rostand</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>91300 MASSY</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td>AVENTIS PHARMA S.A.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td>EL AHMAD</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Youssef</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>11, avenue de Verdun</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>94000 CRETEIL</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td>AVENTIS PHARMA S.A.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) </td> <td>  </td> </tr> <tr> <td colspan="2">Romainville, le 10 Septembre 2002. Pierrick ROUSSEAU Mandataire</td> <td></td> </tr> </table>		Nom	BACQUE		Prénoms	Eric		Adresse	Rue	123, allée de la Clairière		Code postal et ville	91190 GIF SUR YVETTE	Société d'appartenance (facultatif)		AVENTIS PHARMA S.A.	Nom		BIGOT	Prénoms		Antony	Adresse	Rue	8, rue Jean Rostand		Code postal et ville	91300 MASSY	Société d'appartenance (facultatif)		AVENTIS PHARMA S.A.	Nom		EL AHMAD	Prénoms		Youssef	Adresse	Rue	11, avenue de Verdun		Code postal et ville	94000 CRETEIL	Société d'appartenance (facultatif)		AVENTIS PHARMA S.A.	DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			Romainville, le 10 Septembre 2002. Pierrick ROUSSEAU Mandataire		
Nom	BACQUE																																																			
Prénoms	Eric																																																			
Adresse	Rue	123, allée de la Clairière																																																		
	Code postal et ville	91190 GIF SUR YVETTE																																																		
Société d'appartenance (facultatif)		AVENTIS PHARMA S.A.																																																		
Nom		BIGOT																																																		
Prénoms		Antony																																																		
Adresse	Rue	8, rue Jean Rostand																																																		
	Code postal et ville	91300 MASSY																																																		
Société d'appartenance (facultatif)		AVENTIS PHARMA S.A.																																																		
Nom		EL AHMAD																																																		
Prénoms		Youssef																																																		
Adresse	Rue	11, avenue de Verdun																																																		
	Code postal et ville	94000 CRETEIL																																																		
Société d'appartenance (facultatif)		AVENTIS PHARMA S.A.																																																		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)																																																				
Romainville, le 10 Septembre 2002. Pierrick ROUSSEAU Mandataire																																																				



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

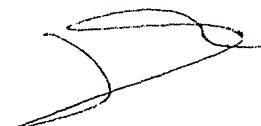
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3.. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)	SI/FRAV2002/0024		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	02M212		
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Dérivés de la quinolyl propyl pipéridine, leur procédé et intermédiaires de préparation et les compositions qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
AVENTIS PHARMA S.A. 20, avenue Raymond Aron 92160 ANTONY			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom TABART			
Prénoms Michel			
Adresse	Rue	3, rue Paul Langevin	
	Code postal et ville	91290	LA NORVILLE
Société d'appartenance (facultatif)		AVENTIS PHARMA S.A.	
Nom VIVIANI			
Prénoms Fabrice			
Adresse	Rue	46, rue Jules Fossier	
	Code postal et ville	95380	LOUVRES
Société d'appartenance (facultatif)		AVENTIS PHARMA S.A.	
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Romainville, le 10 Septembre 2002. Pierrick ROUSSEAU Mandataire			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.